

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

- THÈSE

N° 479

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques FALCONNIER

né le 9 décembre 1936 à Lyon (Rhône)

Externe des hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE D'UN CAS DE DELETION DU BRAS COURT
DU CHROMOSOME 18 ASSOCIE A UNE ANOMALIE
DU METABOLISME DE L'HISTIDINE.

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.F. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques FALCONNIER

né le 9 décembre 1936 à Lyon (Rhône)

Externe des hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE D'UN CAS DE DELETION DU BRAS COURT
DU CHROMOSOME 18 ASSOCIE A UNE ANOMALIE
DU METABOLISME DE L'HISTIDINE.

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LÉCHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
N...
LAMOTTE (M.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie
Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie
Biochimie médicale
Biologie médicale
Parasitologie
Pathologie expérimentale
Physiologie

Physique médicale

Radiologie médicale

CABROL (Ch.)
OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
BOURLIÈRE (F.)
LARIVIÈRE (M.)
LOEPER (J.)
DEJOURS (P.)
SCHERRER (J.)
KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
— — — (Boucicaut)

Cliniques chirurgicales
 Beaujon
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Saint-Antoine
 Salpêtrière
 Tenon

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
 — — — (Foch)
 — — — (Beaujon)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)
Clinique endocrinologique (Pitié)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
Clinique des maladies du sang (Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

Cliniques médicales
 Bicêtre
 Broussais
 Cochin
 Hôtel-Dieu
 Pitié
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine
 Saint-Antoine

MM.
DENOIX P.
REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LENÈGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
BAUMANN (J.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
PADOVANI (P.)
CAUCHOIX (J.)
FÈVRE (M.)
DUBOÛT (Ch.)
MATHÉY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
BERNARD (J.)
CASTAIGNE (P.)
DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
N...
BARIÉTY (M.)
DREYFUS (G.)
CONTE (M.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	Baudelocque
	Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BROUET (G.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	SÈZE (S. de)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Nématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	RICHET (G.)
Néphrologie	LE BEAU (J.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE F.
Neurologie	PICHOT (P.)
Neuro-psychiatrie	MADURO (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pédiatrie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Pneumo-Phtisiologie	DELBARRE (F.)
Rhumatologie	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

Auxquels je dois tout.

Avec toute mon affection.

A ma Femme,

A mon Fils.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0011

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Professeur de Clinique Médicale des Enfants,
Hôpital des Enfants Malades,

Officier de la Légion d'Honneur.

qui m'inspira le sujet de cette thèse,
qui m'a fait le grand honneur de pré-
sider cette thèse.

En témoignage de reconnaissance pour
son enseignement incomparable.

A Monsieur le Docteur J. BOISSE

Assistant des Hôpitaux de Paris,

qui m'apporta son aide précieuse.

Qu'il veuille bien accepter mes
sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur J. BONNETTE

qui m'a accueilli si aimablement dans
son service.

En témoignage sincère de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BRUSSIEUX

En le remerciant pour tout ce qu'il
m'a appris.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN (1962)

Monsieur le Professeur LAMOTTE (1963)

Monsieur le Professeur MORIN (1965)

Monsieur le Docteur PERROT (1965)

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI (1966)

Monsieur le Professeur MALLET (1966)

Monsieur le Docteur BONNETTI (1967)

Monsieur le Professeur BLANCHER (1968)

I N T R O D U C T I O N

Nous avons étudié dans le service de notre Maître le Professeur MOZZICONACCI à l'Hôpital Trousseau un jeune enfant de 3 ans et demi qui présentait un retard psychomoteur important associé à un syndrome dysmorphique.

Nous avons demandé au service de Monsieur le Professeur LEJEUNE à l'Hôpital des Enfants Malades , l'étude du cariotype de cet enfant.

Nous avons exploré le métabolisme des différents acides aminés et en particulier le métabolisme de l'histidine qui nous a montré des résultats intéressants.

Ce sont ces résultats qui vont faire l'objet de cette étude.

PREMIERE PARTIE

C L I N I Q U E .

Il s'agit d'un enfant mâle né le 11 février 1962, donc âgé de 3 ans et 2 mois quand il nous est adressé en avril 1965 pour un retard psycho-moteur.

Daniel est né au terme d'une grossesse qui a duré 8 mois et qui a eu un déroulement normal. L'accouchement s'est passé normalement, l'enfant n'a pas souffert, le premier cri a été immédiat, il n'y a pas eu de cyanose, aucune nécessité de réanimation. On ne signale aucun incident durant les premiers jours de la vie.

ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES .

- Le prop situs :

Sont à retenir seulement :

- . deux épisodes de déshydratation,
- l'un à l'âge de 4 mois,
- l'autre à l'âge de 10 mois,
- ayant nécessité l'hospitalisation.

- La famille :

Nous avons appris que la mère avait eu, avant cet enfant, 2 grossesses.

La 1ère grossesse qui aboutit à la naissance d'une fille, âgée en avril 1965, de 5 ans, normale :

- . yeux bleus,
- . cheveux blond foncé,

- . faciès normal,
- . développement psycho-moteur satisfaisant.

Seules anomalies à noter :

- . implantation basse des Ve doigts,
- . ébauche de palmure entre IIe et IIIe orteils, plus nette à gauche.

La 2e grossesse s'est terminée par une fausse couche à 6 mois avec expulsion d'un fœtus porteur d'un pied bot.

Enfin une nouvelle grossesse vient d'aboutir (octobre 1967) à la naissance d'un enfant mort-né sans dysmorphie particulière.

Les parents, âgés respectivement à la naissance de Daniel :

- . le père : 34 ans,
- . la mère : 30 ans,

ne sont pas consanguins et sans antécédent pathologique notable.

Du côté paternel, il n'y a pas d'antécédent pathologique particulier.

Du côté maternel, nous avons appris qu'il y a eu successivement :

- . la mère de Daniel,
- . une soeur décédée à 19 jours,
- . 2 fausses couches,
- . 1 soeur vivante en bonne santé, née en 1936, mariée et qui a eu 4 grossesses se répartissant ainsi :
 - 1 garçon normal,
 - 1 garçon né après 7 mois de grossesse et décédé à l'âge de 3 jours,
 - 1 fausse couche à 2 mois,
 - 1 garçon porteur d'un bec de lièvre et décédé à l'âge de 2 mois.

A L'EXAMEN DE DANIEL :

Nous nous trouvons en présence d'un enfant blond, âgé de 3 ans 2 mois, mesurant 93 cm et pesant 11 kg 400, ce qui est approximativement normal pour son âge. On est immédiatement frappé par les malformations évidentes que présente cet enfant et par le retard psycho-moteur important.

1 - Les malformations :

- microcéphalie : P.C. = 46 cm (la normale pour son âge serait de $50,4 \pm 1,2$);
- aplatissement du crâne d'avant en arrière ;
- légère obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales.
- hypertélorisme avec ébauche d'épicanthus,
- ptosis bilatéral ;
- proéminence de la racine du nez ;
- hypoplasie du maxillaire inférieur ;
- implantation basse des oreilles qui sont molles, décollées et malformées : les conques sont très grandes, l'hélix très développé, peu ourlé, englobe le lobule, la racine de l'hélix est basse et l'antehélix est hypoplasique.
- les cheveux ont une implantation basse sur la nuque.
- le cou est court;
- les mamelons sont très écartés ;
- ébauche de palmature entre les 2e et 3e orteils ;
- enfin , pli palmaire médian à gauche.

2 - Le retard psycho-moteur:

Le développement psycho-moteur est très retardé, on sait que l'enfant ne s'est tenu assis qu'à l'âge de 2 ans et demi et qu'il ne tient pas encore debout sans appui. Il ne parle pas mais pousse à intervalle régulier un cri rauque stéréotypé. Il présente une débilité profonde et globale. le Q.D. est à 25 (9 mois) au test de Brunet-Lezine (avril 1965).

3 - Le reste de l'examen clinique est normal.

On note cependant sur le plan neurologique un Babinski bilatéral, des réflexes ostéo-tendineux vifs, non diffusés. Coeur, poumons, abdomen sont normaux, en particulier pas d'hépatosplénomégalie. Les organes génitaux sont normaux, les 2 testicules sont perçus dans les canaux inguinaux.

EXAMENS PARACLINIQUES :

Les radiographies du crâne, du squelette en entier, sont normales, en particulier pas d'anomalie des points d'ossification et âge osseux normal.

Urographie intra-veineuse normale.

Fond d'oeil normal à droite et à gauche.

Urée sanguine : 0,17 g/l

Ca : 100 mg/l

P : 44 mg/l

Glycémie : 1 g/l

Absence d'acide phényl pyruvique dans les urines à 3 examens successifs.

Un électroencéphalogramme a montré des perturbations importantes caractérisées par de très abondants et amples rythmes anormaux diffus, prédominant dans les dérivations précentrales. Les yeux fermés, l'activité postérieure est très ralentie par rapport à la normale. Dans le sommeil, les ondes lentes sont anormalement rares, les rythmes rapides persistent, les fuseaux sont pointus et de morphologie très atypique. La stimulation lumineuse intermittente très activante fait apparaître de nombreuses bouffées de pointes ondes et déclenche des myoclonies.

Enfin, une étude de l'élimination des acides aminés et de l'amino-acidémie a montré des résultats intéressants, en particulier en ce qui concerne le métabolisme de l'histidine, résultats qui ont été précisés par les épreuves de charge.

Nous discuterons ces résultats dans un chapitre particulier.

GENETIQUE

=====

Un tel tableau malformatif évoquant une anomalie chromosomique, on demande au service de Monsieur le Professeur LEJEUNE d'effectuer le caryotype du propositus et aussi ceux :

de son père,
de sa mère,
des grands-parents maternels,
de sa soeur,
de sa tante maternelle.

L'analyse du caryotype montre une anomalie chromosomique portant sur le chromosome I8 .

Propositus : toutes les cellules étudiées (28) portent 46 chromosomes et toutes présentent une délétion partielle du bras court du chromosome I8. On note aussi la petite taille du chromosome Y.

Le père : le chromosome I8 est normal, on retrouve la petite taille du chromosome Y.

La mère : caryotype XX à 46 chromosomes. Là aussi délétion partielle du bras court du chromosome I8 alors que le bras court du chromosome I7 est trop grand, ce qui fait supposer qu'il y a eu ici une translocation d'une fraction du bras court du I8 sur le bras court du I7.

Le grand-père maternel : la même translocation I8-I7 est retrouvée.

La soeur : caruotype normal.

La tante : Nous savons en effet que cette tante du côté maternel avait eu plusieurs incidents de maternité. Nous trouvons un caryotype identique à celui de la mère de Daniel, à savoir une translocation I8-I7.

EN CONCLUSION : il s'agit d'une délétion partielle du chromosome I8, avec existence, chez la mère, le grand-père et la tante de notre malade d'une translocation I8-I7.

Groupes sanguins :

L'analyse des phénotypes érythrocytaires, sériques et salivaires montre que les loci des gènes des groupes MNS et Gm ne sont pas localisés sur la partie du bras ayant subi la délétion.

Dermatoglyphes :

Triradius axial t" dans les deux mains accompagné d'une boucle à orientation carpienne. Pli palmaire transverse net à la main gauche et transversalité des crêtes de la partie distale de la paume.

Cette observation représente le 12 e cas connu de délétion du bras court du chromosome I8.

A - La première observation d'une telle aberration chromosomique a été publiée en 1963 par DE GROUCHY et collaborateurs (1). Nous la rapportons en détail.

Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin âgé de 6 ans au moment de l'examen qui présentait :

- un syndrome dysmorphique complexe,
- une arriération mentale.

Antécédents :

Peu de renseignements sur le développement psychique et moteur du jeune malade.

Si grossesse et accouchement ont été normaux, l'enfant n'a marché qu'à 4 ans, et à 6 ans il ne parle pas.

En ce qui concerne la famille, le père, âgé de 42 ans à la naissance et la mère 41 ans ne sont pas consanguins et sont d'un niveau mental moyen.

Lors de deux premiers mariages, la mère a eu successivement 6 enfants normaux.

De ce troisième mariage sont nés successivement :

- une fille de 8 ans, normale,
- une fille de 7 ans dont le niveau mental est à la limite inférieure de la normale,
- le propositus,
- un avortement gémellaire à 3 mois : 2 garçons mort-nés.

A l'examen on note :

- développement staturo-pondéral : à 6 ans : poids 22 kg
taille 112 cm
- syndrome dysmorphique :
le faciès est lunaire, inexpressif, hypertélorisme,
épicanthus,
strabisme divergent et convergence incomplète de l'oreil droit,
implantation basse des oreilles,
fentes palpébrales rétrécies et dispositions anti-mongoloïdes,
dents écartées avec aspect en dents de scie,
les mains larges, grossières, implantation haute des pouces,
incurvation des 5e doigts,
les pieds : syndactylie des 3e et 4e orteils,
le reste de l'examen est normal.

- Arriération mentale :

Elle est manifeste . L'enfant n'a marché qu'à 4 ans. Il ne parle pas à 6 ans. La compréhension est d'un niveau de 2 ans $\frac{1}{2}$. Enfin l'habileté manuelle est médiocre, perturbée par un tremblement discret.

Le caryotype :

Réalisé à partir de cultures de leucocytes. Il montre dans 24 cellules analysées la présence de 46 chromosomes et une aberration interprétée comme la délétion à l'état hétérozygote du bras court d'un chromosome I7-I8, probablement le I8.

Les caryotypes du père et de la mère sont normaux.

Les dermatoglyphes :

palmaires et digitaux sont normaux.

B - Un deuxième cas a été signalé par BUHLER en 1964 (2).

Ce cas fait l'objet d'une très courte publication mais présentait un particulier intérêt car, à côté d'un retard mental et d'un syndrome malformatif, existent des signes d'hypothyroïdie.

Il s'agit d'une fille de 3 ans.

- Retard mental et statural :

Q.I. = 30

taille : 10 cm au-dessous du 50e percentile.

- Syndrome malformatif :

se composant essentiellement :

de doigts courts et épais,

et d'un épicanthus bilatéral.

Les signes d'hypothyroïdie ne sont pas évidents :

retard mental,

retard osseux sans dysgénésie, épiphysaire,

il n'y a pas de goitre.

Antécédents familiaux :

Le père et la mère étaient âgés de 40 ans à la naissance.

On retrouve la notion de goitre chez plusieurs membres de la famille, à savoir :

- la mère,

- la grand-mère maternelle,

- une soeur.

Caryotype :

Il a montré une délétion du bras court du chromosome 18.

Il était tentant de lier l'hypothyroïdie à l'aberration chromosomique. Mais il semble plus raisonnable, du fait de l'histoire familiale de goitre, de ne voir là qu'une simple coïncidence .

Le caryotype de la mère est normal. Par contre il est intéressant de noter qu'il y a peu de malformations dans le tableau clinique par rapport aux autres observations de délétion du bras court du chromosome 18.

Un troisième cas est rapporté par VAN DYKE en 1964 (3).

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 16 ans en 1962, époque à laquelle elle fut examinée pour :

- un syndrome dysmorphique,
- une arriération mentale.

Antécédents familiaux :

La mère a 30 ans à la naissance, le père à 32 ans.

Quatre autres grossesses ont eu pour résultat ;

- 2 avortements à 3 mois,
- 1 enfant mort-né,
- 1 enfant mort au bout de 2 jours.

Le père et la mère sont normaux et non consanguins. Le père est de taille moyenne (1 m. 70), la mère au-dessus de la moyenne (1 m. 80).

Le seul antécédent pathologique notable parmi les collatéraux est un diabète que présente une grand-tante maternelle.

Proposé :

Grossesse et accouchement furent sans histoire. Le poids de naissance était de 3.100 grammes. Dès la naissance, les éléments du syndrome dysmorphique étaient notés.

Syndrome dysmorphique : il comporte :

- une petite taille (1 m 49)
pour un poids de 43 kg 500,
- un strabisme de l'oeil gauche,
- un cou palmé,
- un nez large et aplati,
- les pieds sont plats en rotation externe responsables d'une démarche particulière,

Le retard psycho-moteur devient rapidement évident:

- elle ne peut être nourrie au sein en raison d'un défaut de la succion,
- se tient assise à 11 mois,
- rampe à 12 mois,
- se tient debout à 15 mois,
- enfin marche à 30 mois,
- elle ne parle pas avant 3 ans,
- elle ne peut suivre une scolarité normale et est tout juste capable de lire et écrire quelques mots.

Un test de Binet-Standford, fait en 1954, montrait un âge mental de 4 ans 11 mois pour un âge réel de 6 ans 11 mois et un Q.I. à 71.

Ce test refait en 1960, montrait un âge mental de 7 ans 4 mois pour un âge réel de 13 ans 3 mois et un Q.I. à 56.

Le reste de l'examen est normal. Puberté à 13 ans. L'examen gynécologique est normal. Caractères sexuels secondaires féminins normaux.

A 13 ans, il faut noter l'apparition d'un diabète correctement équilibré par l'insuline.

Carrotype :

Propositus : toutes les cellules examinées présentaient 46 chromosomes et toutes présentaient un chromosome anormal correspondant au chromosome 18 qui a perdu son bras court. En plus de cette aberration constante, quelques cellules présentent un redoublement de chromosome. Sur l'une d'elles, il a été possible de voir un chromosome du groupe 13-15 redoublé toujours retenu ensemble par une même nappe de chromatine.

Parents : toutes les cellules examinées présentent 46 chromosomes et un caruotype normal. La mère présentait toutefois quelques cellules qui montrent un redoublement identique à celui observé chez l'enfant.

Dermatoglyphe :

Triradius axial palmaire très proximal. Le pli médian est présent à gauche. Les loupes cubitales sont présentes aux extrémités des 3e et 5e doigts gauches et au 5e doigt droit.

Un quatrième cas est rapporté par SUMMIT (4).

Il s'agit d'une fille âgée de 4 ans et demi examinée pour débilité mentale et syndrome dysmorphique.

Antécédents :

familiaux :

âge de la mère à la naissance : 21 ans,

âge du père " : 26 ans,

2 autres grossesses ultérieures ont eu pour résultat 2 garçons normaux. Il n'y a pas eu de fausses couches. Le père et la mère sont en bonne santé, normaux et d'une intelligence normale.

Aucun antécédent pathologique notable parmi les ascendants.

Propositus :

Grossesse et accouchement se sont normalement déroulés .

Poids de naissance : 3 kg 500

Taille : 50 cm

Le cou palmé est noté dès la naissance.

Syndrome dysmorphique :

Taille 92 cm (4 ans et 10 mois) pour un poids de 13 kg , soit une taille inférieure à celle de son petit frère âgé de 3 ans. Faciès arrondi, nez ensellé, effacement des rebords orbitaires, oreilles décollées mais normalement implantées et bien dessinées, la mâchoire est petite, on note de nombreuses caries dentaires. Cou palmé, implantation basse des cheveux en arrière, pupilles légèrement excentriques.

Le thorax est déformé en bouclier

Pli palmaire médian à gauche.

Caryotype :

Les cellules examinées sont des globules blancs. Toutes présentent 46 chromosomes qui présentent toutes une délétion apparemment complète du bras court du chromosome 18. Le caryotype de chacun des parents est normal.

Les trois observations suivantes sont rapportées par UCHIDA et collaborateurs (5).

Il s'agit d'une femme de 31 ans et de ses 2 enfants.

La mère :

née en 1932 à terme, poids de naissance (3 kg 300) . Son développement dans les premières années de sa vie fut mauvais. Elle a longtemps été hypotrophique. A l'âge de 10 mois, elle ne pesait que 6 kg. Elle présentait alors un gros crâne en forme de brioche (PC = 43 cm) avec bosse pariétale et frontale. On notait aussi une splénomégalie palpable sur 1 cm $\frac{1}{2}$ au-dessous du rebord costal. Sa courbe de croissance resta continuellement au-dessous du 3e percentile.

A 2 ans ses cheveux commencent à tomber et, en quelques mois, elle était totalement chauve.

Actuellement à 31 ans, elle pèse 47 kg 600 pour une taille de 1 m.50. Elle se trouve toujours au-dessous du 3e percentile.

Elle a perdu toutes ses dents à l'âge de 21 ans. Les bosses de son crâne demeurent proéminentes. L'examen n'a pas montré d'autres anomalies physiques que l'alopecie.

Retard mental : Q.I. = 75 à l'âge de 10 ans .

Actuellement : retard mental modéré.

Le fils :

né en 1962, examiné pour la première fois à l'âge de 3 mois pour hypotrophie.

Né à terme. Poids de naissance : 3 kg 300. Le père présumé ayant 40 ans à la naissance.

A l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$, il s'agit d'un enfant de petite taille mais en bon état général, pesant 8 Kg 800 avec une taille de 76 cm, se situant donc au-dessous du 3e percentile .

Syndrome dysmorphique : ptosis bilatéral, épicanthus, visage menu, bouche proéminente, menton fuyant, oreilles grandes et décollées, palais ogival, nombreuses caries dentaires.

A l'examen, on notait aussi : une hypotonie généralisée, une hémiparésie gauche avec persistance du poing serré et accroissement du tonus de la main gauche.

Les réflexes sont normaux.

Il existe un retard mental.

La fille :

Née en 1960. Grossesse et accouchement furent normaux.

A la naissance APGAR évalué à 3. Aspect de cébocéphale, c'est à dire ayant un appareil nasal atrophié réduit à une narine unique et un rapprochement des 2 cavités orbitaires (hypotélorisme). Ce syndrome dysmorphique était complété par un palais ogival, des pieds bots.

L'enfant est mort au bout de 3 jours.

La vérification anatomique fait constater l'absence d'hypophyse, l'hypoplasie de la thyroïde et des surrénales.

Caryotype :

Celui de la mère : à partir de cultures de leucocytes, on trouve un nombre normal de 46 chromosomes. Le bras court de l'un des chromosomes 18 est absent.

Le fils : toutes les cellules examinées présentaient la même anomalie.

La fille : un premier caryotype fut fait en 1960. A cette époque, la technique du caryotype n'était pas aussi assurée que maintenant et il ne fut pas possible de déceler d'anomalie.

Une nouvelle culture fut faite après la mort de l'enfant à partir de cellules conservées dans l'alcool. Le nombre de chromosomes était de 46. Au niveau de 4 cellules un aspect caractéristique en fer à cheval du chromosome I8 a été noté.

UCHIDA, dermatoglyphies.

Les dermatoglyphes digitaux du propositus et de sa mère sont sensiblement normaux.

Enfin , un certain nombre d'observations ont fait l'objet de communications personnelles à UCHIDA.

DILL et MILLER (1963) -(6).

Fille de 21 mois.

- Un syndrome dysmorphique avec :

- { . hypertélorisme
- { . anomalie des oreilles
- { . cou palmé
- { . luxation de hanche

- Une arriération mentale conduisant à étudier le caryotype qui montre une délétion partielle du bras court du I8.

HICKOX en 1964 (7)

Enfant de sexe féminin âgé de 4 ans présentant :

- un syndrome dysmorphique,
- une arriération mentale.

Père : 37 ans.

Mère : 35 ans.

Syndrome dysmorphique :

- . hypertélorisme
- . cou palmé
- . petite taille

nombreuses caries dentaires.

Arriération mentale :

- . hypothyroïdie.

Caryotype : délétion du bras court du chromosome I8.

LEWIS et collaborateurs en 1963 (8) :

Sujet masculin âgé de 33 ans présentant :

- une arriération mentale,
- un syndrome dysmorphique :
 - . ptosis
 - . oreilles anormales
 - . micrognathie.

FAINT et LEWIS enfin en 1964 (9) :

Enfant de sexe féminin, mort né.

Père âgé de 34 ans.

Mère âgé de 30 ans.

C'était un enfant cyclope.

Le caryotype montrait une délétion du bras court du chromosome I8 .

UN 13e cas publié par GROUCHY et collaborateur en 1966 (10).

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin âgé de 13 mois au moment de l'examen et vu en consultation pour :

- syndrome dysmorphique,
- arriération mentale.

Antécédents familiaux :

Mère 29 ans à la naissance, normale mais obèse.

Père, 34 ans, normal,

Les parents ne sont pas consanguins.

Précédemment, il y avait eu deux autres grossesses qui ont eu pour résultat :

- 1 garçon de 5 ans normal,
- 1 garçon de 3 ans asthmatique.

Il n'y a pas eu d'avortement.

Dans le reste de la famille, il faut encore noter :

- grand mère maternelle et une soeur du père diabétiques,
- une cousine germaine de la mère qui est naine, obèse, débile mentale.

Propositus :

Né à terme,

grossesse, accouchement normaux,

P.N. = 3.250 g.

Retard psycho-moteur et arriération mentale :

Développement psycho-moteur retardé :

A 11 mois ne tenait pas sa tête, ni assise,

1ère dent à 8 mois.

Si le poids a été toujours normal, la taille est inférieure à la normale : 69,5 cm à 13 mois (-2 DS).

P.C. normal.

Syndrome dysmorphique :

Le visage est dysmorphique et a pu faire penser au syndrome de Hurler.

- traits grossiers,
- ptosis à droite, racine du nez écrasée,
- cataracte bilatérale,
- brièveté des membres,
- malformation du pied.

Il existe encore une hépatosplénomégalie discrète.

Coeur, poumons sont normaux.

Caryotype :

Effectué à partir d'une culture de leucocytes du sang périphérique. 50 cellules environ ont été examinées. Toutes présentent un chromosome anormal en fer à cheval à la place d'un chromosome du groupe I7-I8. Il semble bien que le chromosome remanié soit le I8 qui a perdu son bras court.

Les caryotypes des parents et des frères de la proposante sont normaux.

Le I4e cas publié est celui de Barbara MIGEON en 1966 (11).

Il s'agit d'un garçon né en octobre 1963 et examiné pour un retard psycho-moteur et un syndrome dysmorphique.

Parmi les antécédents familiaux, on note que la mère a eu sur 6 autres grossesses :

- 4 fausses couches à 3 mois,
- 2 autres enfants, des garçons qui sont normaux.

A l'examen du propositus on note :

- Un syndrome dysmorphique comprenant un faciès arrondi, un micro-gnatisme, des oreilles décollées et implantées bas, un épicanthus bilatéral. Le cou est court et palmé. Enfin, signalons encore un oedème des mains et des pieds rappelant le syndrome de Bonnevie-Ulrich.

Retard statural, taille de 66 cm pour un poids de 6 kg 700 et un P.C. de 41 cm qui est proportionnellement petit malgré une fontanelle antérieure large.

Enfin, il existe une anomalie tubulaire rénale avec glycosurie, un défaut d'acidification des urines et une amino-acidurie généralisée.

Caryotype :

Il montre une délétion totale du bras court du chromosome I8.

D I S C U S S I O N

A - SUR LE PLAN CLINIQUE.

La comparaison de ces différentes observations met en évidence un certain nombre de points communs, certains organes ou systèmes sont plus fréquemment touchés.

1 - L'arriération mentale est pratiquement constante, tous les degrés en sont possibles.

- notre cas est un grand débile (QI = 25)

- la mère âgée de 33 ans (UCHIDA) ne présente qu'une débilité légère, mais il est remarquable que ce cas soit mosaïque.

2 - Le retard statural est aussi fréquent quoique d'une constance moindre.

- notre cas a par contre une taille normale.

- Les cas de SUMMIT, VAN DYKE ont aussi une taille normale.

3 - Signes oculaires et orbitaires :

Constamment il y a des troubles mais qui sont variables quand à leur nature.

Les plus fréquents sont :

- hypertélorisme, 5 fois

- strabisme 2 fois

- ptosis 4 fois
- épicanthus 4 fois

Par contre :

- 1 fois un enfant cyclope
- 1 fois un hypotélorisme (UCHIDA)
- une fois un cébocéphale.

4 - Les oreilles très souvent anormales (7 fois)

- mal ourlées,
- décollées, basses, saillantes.

Ce sont des anomalies très visibles dans notre cas.

5 - Une petite mandibule a été 4 fois signalée :

- GROUCHY en 1963
- LEWIS
- SUMMIT
- UCHIDA
- propositus.

6 - Mains et pieds

Ces anomalies très fréquentes (6 fois) sont très variées et changent à chaque cas.

7 - Enfin, il faut signaler que les caries dentaires sont très souvent signalées.

8 - En dernier, dans le cadre du tableau commun, il faut noter un signe négatif important : l'absence complète de malformation viscérale (coeur, tube digestif).

Enfin, quelques anomalies peu fréquentes :

- 2 cas avec microcéphalie (dont le nôtre et MIGEON)
- 1 luxation de la hanche (DILL et MILLER)
- 1 hépatosplénomégalie (GROUCHY 1966)
- 1 alopécie congénitale (UCHIDA).

Il n'est pas jusqu'à des anomalies de la série turnérienne qui n'aient été signalées :

- le ptérygium coli est cité 3 fois (VAN DYKE, HICKOX, BUHLER),
- et surtout le cas de MIGEON qui rappelle par quelques points le Bonnevie Ulrich et notamment le lymphoedème des mains et des pieds.

Que le plan clinique, il est encore intéressant de noter que :

- 2 cas présentent une hypothyroïdie (BUHLER 1963, HICKOX 1964),

Dans le cas de BUHLER, il y a cependant une histoire de goitre familial .

- 1 cas présente un diabète (VAN DYKE 1964). Là aussi ce diabète est familial.
- 1 cas (MIGEON 1966) présente une altération tubulaire rénale.

Au total, cette revue clinique des anomalies ne permet pas de dégager un aspect clinique et toujours présent qui puisse autoriser l'établissement d'un diagnostic clinique de "délétion du bras court du chromosome I8" aussi circonscrit que dans :

- la trisomie 21
- la délétion du bras court du chromosome 5
- la délétion du bras long du chromosome I8
- l'aberration XO.

toutes aberrations bien connues maintenant et qui présentent un phénotype bien individualisable.

Lorsque nous comparons les différentes malformations rencontrées chez les différents sujets porteurs d'une délétion du bras court du chromosome I8, avec les malformations rencontrées au cours d'autres aberrations chromosomiques, nous constatons que de nombreuses malformations sont communes :

- hypertélorisme,
- cou palmé,
- pli palmaire médian,

si bien que nous pouvons dire avec Barbara MIGEON (11) que la présence de caractères somatiques similaires associés à des aberrations de différents

chromosomes suggèrent que, ou bien du matériel génétique similaire est présent dans différents loci, ou plutôt que le phénotype est commun à plus d'un génotype.

Un fait vient à l'appui de cette donnée : "le groupe de délétion chez la drosophile mélanogaster".

Cette drosophile "Minuta" peut présenter un groupe de petites délétions au nombre d'environ 25, disséminées dans le chromosome X et dans 3 autosomes. Et les mouches porteuses de ces délétions ont un phénotype identique.

Groupes sanguins :

Systematiquement les groupes sanguins de ces sujets porteurs de la délétion du I8 c sont été étudiés, ce qui a permis d'exclure de ce segment de chromosome les groupes suivants :

- ABO
- Rg
- MN
- Gm
- Kidd
- Duffy

B - SUR LE PLAN GENETIQUE

1 - Tous les cas que nous venons de rapporter présentent donc une anomalie au niveau d'un chromosome I8. Mais il y a quelques variations :

- 1 cas est une délétion partielle (DILL-MILLER 1963)
- 1 cas est familial (UCHIDA), la mère étant elle-même (mosaïque)
- 1 cas rapporté par VAN DYKE (1964) où associée à la délétion du bras court du I8, on trouve (redoublement d'un chromosome du groupe I3-I5), anomalie retrouvée chez la mère.

Particularité génétique de notre observation (I2)

Notre cas est :

- le 12e de la littérature,
- le 2e cas de délétion partielle,
- le 2e cas familial,
- enfin , c'est :
- le 1er cas de translocation équilibrée chez la mère :

I8 c ~ I7

ce qui explique les différentes combinaisons possibles au nombre de 4, dans la descendance de la mère, porteuse de la translocation.

- a - caryotype normal (I8 normal)
(I7 normal)
- b - translocation équilibrée I8 c ~ I7
- c - délétion partielle du I8
- d - trisomie partielle du I8 composée du chromosome I8 normal et d'un grand chromosome I7.

L'existence de nombreux incidents dans la descendance de la mère du jeune Daniel et de la tante de Daniel laisse supposer que la viabilité des deux dernières combinaisons pourrait être inférieure à la normale.

[illegible]

DEUXIEME PARTIE

B I O C H I M I E

A - EXAMENS PRATIQUES SUR NOTRE MALADE.

- Une étude biochimique a été réalisée chez Daniel :

. urée sanguine	0,17 g/litre
. calcium sanguin	100 mg/litre
. phosphore sanguin	44 mg/litre
. glycémie	1 g /litre

A trois reprises, la recherche d'acide phényl pyruvique a été négative dans les urines.

- D'autres examens plus spécialisés ont été pratiqués :

. iode total	5,5 gammas
. iode hormonal	5,2 "
. galactose 1 phosphate uridyl transférase	14 unités K

Au total, tous ces chiffres se situent dans les limites de la normale. Il n'y a en particulier ni diabète, ni hypothyroïdie.

Nous avons aussi pratiqué :

Chromatographie des acides aminés urinaires :

C'est une chromatographie bidimensionnelle sur papier. Première direction, électrophorèse à pH 1,9. Deuxième direction, mélange butanol acide acétique 0.

Résultats :

Amino-acidurie normal, quantitativement faible (22 au 23/4/65).

Hyperaminoacidurie et surtout tache très importante au niveau de l'éthanolamine (26/5/65).

Chromatographie des acides aminés sanguins :

Chromatographie bidimensionnelle sur papier .

Résultats : hyperamino-acidémie.

Enfin, nous avons effectué un certain nombre d'épreuves de charge en acides aminés dont nous donnons les résultats globaux.

a - Dans ce tableau ce sont seulement les charges normales :

<u>Nature de la charge</u>	<u>Interprétation</u>
L Méthionine 2 g per os	épreuve normale
Glycine 200 mg/kg per os	épreuve normale
L-Phénylalanine 100 mg/kg per os	épreuve normale
L-Cystéine 76 mg/kg per os	épreuve normale
L-Proline 200 mg/kg per os	épreuve normale

b - Charge en Tryptophane :

100 mg/kg per os. Taux bas de 5 acides hydroxy indol acétique
Epreuve normale en ce qui concerne la voie principale par la cynurénine.

c - Charge en histidine.

Elle a été répétée quatre fois dont une fois sous régime hyperprotidique (4 à 5 g/kg pendant une semaine pour sensibiliser l'épreuve).

Protocole :

L'enfant a reçu à chaque fois 5 g de L histidine HLL par voie orale, les urines ont été recueillies 24 heures avant la charge en deux fractions de 12 heures, et 4 h, 8 h, 12 h et 24 h après la charge. Les

prélèvements de sang ont été effectués avant l'ingestion et 1 h, 2 h et 4 h après la charge. Les chromatographies des dérivés de l'histidine sont déposées en fonction du débit urinaire seconde et de la surface corporelle et la migration avec le système de solvant d'Auerbach.

Résultats :

Une première charge (10/1/1966) a révélé la présence d'acide urocanique dans le plasma alors que normalement il n'est pas détecté par la méthode. L'élimination urinaire d'histidine est normale, tandis que les spots d'acide urocanique, de son dérivé de conjugaison, l'urocanyl glycine, et d'acide imidazolyl propionique sont importants.

Acide urocanique	156 mg/24 heures
le FIGLU en revanche est normal	
FIGLU	23 mg/24 heures.

Une deuxième charge (7/11/66) a confirmé l'excrétion anormale des métabolites de l'histidine mais en quantité moindre que lors de la 1ère charge. Nous ne trouvons plus d'acide urocanique dans le plasma, les métabolites éliminés en quantités importantes lors de la première charge sont encore présents mais très diminués.

Acide urocanique = tache chromatographique encore très intense
dosage quantitatif non effectué.
FIGLU = 3,7 mg/24 heures

Une troisième charge (29/11/66) réalisée sous régime hyperprotidique.

Le plasma ne présente aucun spot d'acide urocanique. Dans l'urine le spot d'acide urocanique est encore présent et son dérivé de conjugaison, l'urocanylglycérine est très augmenté. Si on admet que la présence d'urocanylglycine a la même signification que la présence d'acide urocanique, cette épreuve de charge est franchement pathologique et, dans le même sens que les 2 précédentes. Reste à expliquer l'intensité de cette conjugaison.

Le FIGLU est très bas par rapport à la première charge.

FIGLU = 0,9 mg/24 heures.

Finalement, ces épreuves nous semblent témoigner d'un déficit partiel en urocanase.

B - DANS LES AUTRES CAS de délétion du bras court du chromosome I8, diverses explorations biochimiques ont été pratiquées, dont voici les résultats :

a - dans un certain nombre de cas, une anomalie biochimique peut être notée :

Cas de BUHLER :

L'exploration de la fonction thyroïdienne montre une absence de iodothyronine dans le plasma avec un excès de monoiodothyrosine et une absence de couplage.

Cas de VAN DYKE :

Présence d'un diabète.

Cas de Barbara MIGEON :

Tubulopathie.

b - Dans les autres cas, toutes les explorations biochimiques sont normales.

DE GROUCHY , 1963 :

- chromatographie des acides aminés : normale.
- absence d'acide phénylpyruvique dans les urines.

VAN DIKE :

- numération formule : normale
- hémoglobine : normale
- électrophorèse des protéines : normale
- amylase, lipase : normale
- phosphatase alcaline: normale

- transaminase)
- lacto-déshydrogénase)
- calcium, phosphore, sodium) normales
- protéine, soude, iode)
- élimination urinaire de la créatinine)
- des stéroïdes, des gonadotrophines)

UCHIDA :

- P.B.I.)
- Calcémie, phosphorémie, phosphatase)
- alcaline, urée) normales
- chromatographie des acides aminés)
- glycémie)
- hémoglobine)

SUMMIT :

- électrophorèse des protéines)
- catalase, lactoci deshydrogénase) normales

DE GROUCHY n° 2

- chromatographie des acides aminés)
- composés phénoliques urinaires) normales
- mucopolysaccharides urinaires)
- électrophorèse de HS)

De cette longue énumération, nous ne pouvons retenir que 3 anomalies biochimiques nettes.

- 1 cas d'hypothyroïdie, mais cet hypothyroïdisme est familial et ne semble pas lié à l'anomalie génétique;
- 1 cas de diabète, lui aussi familial, et probablement indépendant de l'anomalie génétique ;
- 1 cas d'anomalie rénale tubulaire.

Nous n'avons relevé en particulier aucune anomalie des acides aminés. Les auteurs ne mentionnent que des études chromatographiques globales sur urines et sang.

C - LES ANOMALIES BIOCHIMIQUES RELEVÉES DANS LES AUTRES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES.

1 - Trisomie 21

Phosphatase alcaline : augmentée

Rapport $\frac{5 \text{ HIAA}}{\text{cynurénine}}$: diminué

En parallèle signalons les anomalies observées dans les cas de monosomie 21 qui ont pu être décrites.

On constate que ces anomalies sont exactement l'inverse de celles observées dans la trisomie.

Rapport $\frac{5 \text{ HIAA}}{\text{cynurénine}}$: augmenté

Phosphatase alcaline : diminuée

Cette diminution de l'excrétion de l'acide 5 hydroxy-indol acétique a été rapportée par JEROME à une accélération possible de la voie métabolique de dégradation du tryptophane passant par la cynurénine, et l'étude systématique d'enzymes particuliers a partiellement confirmé l'hypothèse d'un surdosage enzymatique résultant d'un surdosage génique.

Cette hypothèse semble confirmée par les modifications inverses de la monosomie 21.

Dans la trisomie 21 on a noté aussi une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines et de la galactose 1 phosphate uridyl transférases, ce qui fait suggérer que les locis contrôlant la synthèse de ces enzymes sont situés sur ce chromosome 21 (DE GROUCHY) (13).

On a d'autre part suggéré que le petit bras du chromosome 21 portait un gène contrôlant la leucopoïèse étant donné la relation entre la délétion partielle du chromosome 21 et le chromosome Philadelphie de la leucémie lymphoïde chronique et la démonstration par TURPIN que les polynucléaires chez les mongoliens étaient peu lobulés (13).

Finalement, c'est seulement en ce qui concerne le chromosome 21 que l'on a des données sûres au sujet des activités enzymatiques et qu'on peut comparer les effets d'un excès et ceux d'un défaut, ce qui permet à LEJEUNE de définir la notion d'un dosage génique (14).

" Les maladies observées résultent en définitive d'un excès ou d'un défaut de matériel génétique, c'est-à-dire d'un surdosage ou sous-dosage pour certains gènes".

L'étude de la trisomie 21 renouvelle la relation 1 gène - 1 enzyme.^{1/4} Ainsi, si un gène est en triple exemplaire, la cellule doit posséder 3 unités d'activité enzymatique au lieu de deux normalement. Si un gène est unique, il n'a qu'une unité d'activité. Cette relation que l'on établit entre l'activité enzymatique de certains systèmes et le dosage des gènes doit permettre alors d'aborder l'étude du contenu génique des chromosomes.

C'est à la lumière de ces résultats trouvés dans la trisomie 21 et la monosomie 21 que nous avons décidé de pratiquer de façon systématique les épreuves de charge en acides aminés chez notre malade. Avec l'idée que la délétion pouvait entraîner la perte de certaines activités enzymatiques.

Nous allons maintenant essayer de situer l'anomalie retrouvée par rapport au métabolisme normal de l'histidine et par rapport aux autres anomalies de l'histidine.

HISTIDINE

I - RAPPEL DU METABOLISME NORMAL DE L'HISTIDINE (15)

Acide aminé essentiel chez l'enfant dont les besoins minimaux sont évalués à 34 mg/kg/jour. Chez l'adulte, des processus de synthèse endogène

par les bactéries intestinales expliquent que l'apport exogène ne soit pas indispensable. Chez le sujet normal , l'histidine est :

- d'une part incorporée aux protéines,
- d'autre part dégradée donnant ainsi des métabolites dont un certain nombre ont été isolé.

a - C'est surtout la transformation de l'histidine en acide glutamique qui représente la voie la plus importante sur le plan quantitatif.

Dans cette voie, les métabolites intermédiaires sont l'acide urocanique ou acide bêta imidazolyl acrylique, acide imidazolone propionique, acide formiminino glutamique.

Le FIGLU joue un rôle important par son radical, formyl dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

b - D'autres voies métaboliques sont possibles :

- décarboxylation en histamine oxydée en acide imidazolyl acétique retrouvé dans les urines,
- désamination qui aboutit à l'acide imidazolyl pyruvique.

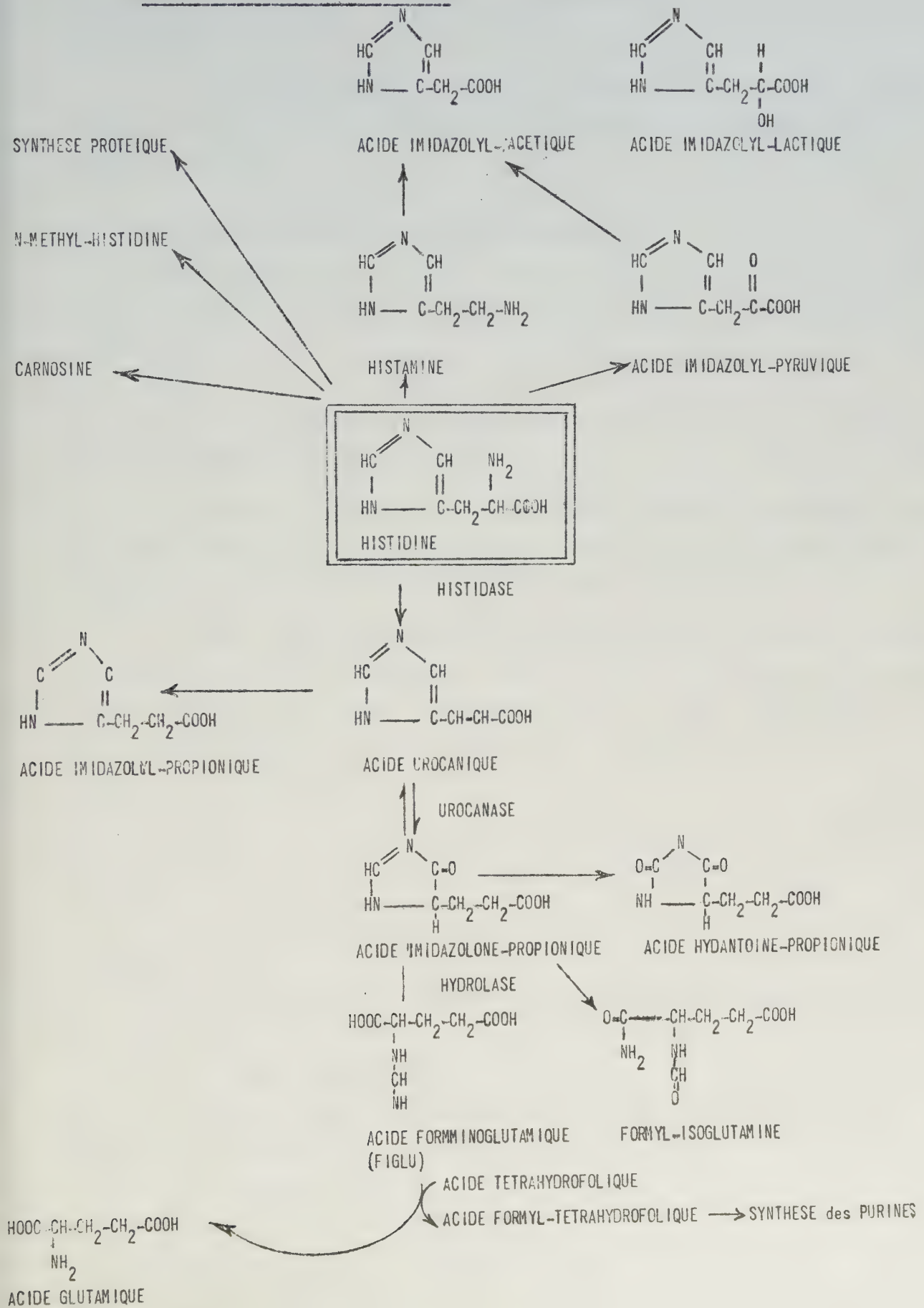
Le tableau suivant va résumer le métabolisme de l'histidine. (p. 34)

Si nous nous reportons aux résultats des charges en histidine pratiquées sur notre malade, nous pouvons constater que ces trois charges ne donnent pas de résultats totalement cohérents.

En tenant compte de la première charge, on peut conclure à une accumulation d'acide urocanique dans le plasma et les urines, ce qui suggère un blocage en aval de l'acide urocanique, donc un déficit possible en urocanase, Cependant, dans cette hypothèse, on explique mal la conservation d'un taux normal de FIGLU.

Les deuxième et troisième charges ne montrent plus d'accumulation d'acide urocanique dans le plasma mais cependant la persistance de l'acide urocanique dans les urines, bien qu'en taux moindre mais en quantité beaucoup

SCHEMA DU METABOLISME DE L'HISTIDINE :



plus forte sous forme de son dérivé de conjugaison, par contre ici, un taux bas de FIGLU.

On pourrait imaginer alors que l'absence d'accumulation plasmatique d'acide urocanique résulte de l'accélération de sa conjugaison au niveau des urines.

II - LES TROUBLES DU METABOLISME DE L'HISTIDINE.

En pathologie, on peut, dans plusieurs circonstances, constater l'association d'une arriération mentale et d'un trouble du métabolisme de l'histidine.

1 - L'histidinémie, dont la description a été faite par GHADIMI (1961) et AUERBACH (1962) (16) (17).

Enfants jeunes 3-13 ans, blonds, aux yeux bleus, présentant une arriération mentale variable allant d'un retard électif du langage à une arriération plus profonde (SHAW, HOLTON, WOODY, CLARANCE).

Sur le plan biologique, le défaut enzymatique concerne l'histidase qui, nous l'avons vu, transforme l'histidine en acide urocanique avec comme conséquence une dérivation du métabolisme de l'histidine vers l'acide imidozoyl pyruvique éliminé dans les urines et nette augmentation du taux de l'histidine dans le plasma.

La localisation de ce trouble enzymatique est bien démontrée par les épreuves de charge en histidine et en acide urocanique.

Ces études par l'histidine marqué ont confirmé le déficit en histidase.

L'étude familiale montre une hérédité autosomique récessive.

2 - Les urocanuries :

On peut observer une élimination d'acide urocanique dans les urines dans certaines circonstances:

- grossesse (18)

- hyperthyroïdie
- les états de malnutrition (Kwashiorkor) (19)
- affections hépatiques (coma hépatique, cirrhose) (20)
- au cours de l'asthme (21)
- après gastrectomies (22)
- au cours de certaines cardiopathies (23)
- dans les anémies mégaloblastiques (24)
- enfin à l'occasion d'une thérapeutique anticonvulsivante ainsi que l'ont montré MOZZICONACCI et ses collaborateurs (25).

A notre connaissance, le déficit primaire congénital en urocanase n'a pas été décrit.

3 - L'imidazole amino-acidurie dans les dégénérescences cérébro-maculaires, BESSMAN (1963) avec association d'une encéphalopathie débutant vers l'âge de 7-8 ans, rétinite évoluant vers la cécité (26).

Le trouble biochimique se traduit par l'élimination exogène dans les urines de dérivés imidazoliques.

4 - Déficit formimino-transférase, ARAKAWA et coll. (1963-1965).

Enfants jeunes présentant un retard psychomoteur avec faciès figé, motilité réduite, légère hypertonie des membres inférieurs.

Le trouble biologique concerne un défaut en formimino-transférase avec accumulation de l'acide folique dans le sang et du FIGLU qui est éliminé dans les urines.

5 - Carnosinémie (27)

Chez deux enfants atteints de déficience mentale on trouve une excrétion de carnosine dans les urines même lorsque tout apport de ce dipeptide est supprimé. De même lorsque l'alimentation apporte une grande quantité de sérine, ces enfants excrètent dans les urines de la sérine, mais n'excrète pas son produit d'hydrolyse l méthylhistidine.

On explique ce fait par une déficience congénitale en carnosinase.

C O N C L U S I O N

La revue des syndromes dans lesquels peut exister une urocanurie montre que notre malade n'entre pas dans le groupe des urocanuries secondaires. Il ne présente en effet ni cardiopathie, ni insuffisance hépatique, ni mal-nutrition et surtout il n'a jamais été traité par les anticonvulsivants n'ayant d'ailleurs jamais présenté de crises convulsives.

On suggère donc chez ce malade une déficience primaire partielle en urocanase et, à notre connaissance, une telle anomalie enzymatique n'a pas encore été signalée à ce jour.

Certes ce trouble enzymatique ne peut être mis en évidence que dans des conditions particulières (charge en histidine), mais un tel déficit enzymatique latent vient d'être démontré récemment au sujet de la cystathionine par SCHNEIDERMAN (28).

On peut d'autre part essayer de lier ce trouble métabolique à l'aberration chromosomique, et une question se pose : est-il possible de localiser le gène commandant l'enzyme urocanase sur le morceau de chromosome manquant ?

Ce sujet peut tout aussi bien présenter ce déficit en urocanase parce qu'il est hétérozygote pour ce gène sur un segment du chromosome 18 ou sur tout autre chromosome.

Pour faire avancer le problème, il serait souhaitable de pratiquer chez les deux parents une épreuve de charge en histidine. Si le père ou la mère présentent eux aussi un déficit partiel en urocanase, il s'agirait

vraisemblablement d'une hétérozygotie. Le père a en effet un caryotype normal et la mère présente une translocation équilibrée. Si l'épreuve de charge est normale chez les parents, l'hypothèse de la localisation du gène sur le bras court du chromosome I8 serait plus vraisemblable.

De fait, l'épreuve de charge effectuée tant chez le père que chez la mère s'est révélée être normale.

L'étude de l'excrétion des métabolites de l'histidine devrait être faite chez d'autres malades présentant la délétion du bras court du chromosome I8 pour appuyer notre hypothèse.

Vu, le Président de Thèse :

Pr M. MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - GROUCHY J. de, LAMY M., THIEFFRYS., ARTHUIS M., SALMON Ch., 1963 .-
Dysmorphie complexe avec oligophrénie , délétion des bras courts
d'un chromosome I7-I8.
C.R. Acad. Sci. Paris, 256, 1028-1029.
- 2 - BUHLER E.M., BUHLER U.K., STALDER G.R., 1964.-
Partial monosomy I8 and anomaly of thyroxine synthesis,
Lancet , I, 170.
- 3 - DYKE H.E., Van, VALDAMIS A., MANN J.D., 1964.-
Probable deletion of the short arm of chromosome I8.
Amer. J. Hum. Genet. I6, 364.
- 4 - SUMMIT R.L.-
Deletion of the short arm of chromosome I8.
Cytogenetics, 3, 201.
- 5 - UCHIDA I.A., Mc RAE K.N., WANG H.C., RAYM, 1965.-
Familial short arm deletion of chromosome I8 concomitant with arrhine:
phaly and alopecia congenita.
Amer. J. Hum. Genet. I7, 410.
- 6 - DILL F. J., MILLER J.R., 1963.-
Communication personnelle à UCHIDA et collaborateurs.
- 7 - HICKOX D.B., 1965 -
Communication personnel à UCHIDA et collaborateurs.

- 8 - LEWIS F.J.W., POULDING R.H., WOODS G., 1965 -
Communication personnelle à UCHIDA et collaborateurs.
- 9 - FAINT S., LEWIS F.J.W., 1964.-
Presumptive deletion of the short arm of chromosome I8 in a cyclops.
Hum. Chrom. Newsletter, I4,5.
- 10 - GROUCHY J. de, BONNETTE J., SALMON Ch., 1966.-
Délétion du bras court du chromosome I8.
Annales de génétique 9,I,I9
- 11 - MIGEON B.-
Pediatrics.
- 12 - LEJEUNE J., BERGER R.-
Sur un cas de délétion partielle du bras court du chromosome I8.
résultant d'une translocation familiale I8 c I7.
Ann. Génét. 9, 27.
- 13 - GROUCHY J. de , 1965 -
Chromosome I8 : a topological approach.
J. Pediat., 66, 414.
- 14 - LEJEUNE, LAFOURCADE, BERGER.-
Maladies humaines par aber. chrom.
448, 449
- 15 - LEMONNIER A., THUONG-CONG-TRIEU, BOISSE J., LEVY H.,
Les bases biochimiques et analytiques de l'exploration du métabolisme de l'histidine.
Ann. de Pédiat. 1964, II, 660/8, I56-664 I60
- 16 - AUERBACH W.H., DI GEORGEA, BALDRIGE R.C.-
Histidinemia
J. Pediat. 1962, 60, 487.
- 17 - LADU B.N., HOWELL R.R., JACOBY G.A.-
Clinical and biochemical studies on 2 cases of histidinemia.
Pediatrics 1963, 32, 216.

18 - CHANARIN I., ROTHMAN D.-

Studies on histidine metabolism in pregnancy.
Lancet, 1963, I, n° 7.290-1068

19 - WHITEHEAD R.G., MILBURN R.T.-

Histidine metabolism in Kwashiorkor
Lancet, 1962, 2, n° 7.248, 203.

20 - Mc ISSAC W., PAGE I.-

Urocanic-aciduria associated with hepatic coma
Nature 1961, 190, 347.

21 - KEER J.W.-

Identification of urocanic acid in the urine in asthma.
Lancet, 1963, 709, II.

22 - HOFFBRAND Av., NEALE G.-

The excretion of formimino glutamic and urocanic acid after partial
gastrectomy.
Lancet, 1966, 1231, I.

23 - DALY J.J., ROSE D.P., -

Excretion of urocanic acid following oral histidine in heart failure
British heart J., 1966, 28, 698-702.

24 - CHANARIN J., BURMAN.-

Urocanic acid and urine excretion studies in a case of disease
with megaloblastic anemia.
Blood, 20, 1962, 33.

25 - MOZZICONACCI, BOISSE J., ATTAL C.,-

Trouble du métabolisme de l'histidine induit par la thérapeutique
anticonvulsivante au cours d'une encéphalopathie myoclonique familiale
Ann. Pediat. 1964, 15, 176.

26 - BESSMAN S.R., BALDWIN R.-

Imidazole amino-aciduria in cerebro-macular degeneration.

27 - THOMAS, PERRY.-

New England J. of Medicine, 1967, 277, 23.

28 - SCHNEIDERMAN-

Latent cystathioninurie

Journal of medical genetic 1967, 4, p. 260.

oo0oo



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62